

10/546095

JP2005-180701/P10 18 AUG 2005

Publication number : 59-11859

Application number : 57-121069

## METHOD FOR FORMING MINI CAPSULE

### ABSTRACT

Method for forming mini capsule: wherein concentric polyphase droplets are formed by discharging a liquid which includes substances for forming a capsule shell from the outermost layer of a vibrating concentric multiple nozzle, and also discharging a liquid which includes materials for forming an internal phase of the capsule from another layer(s) of the multiple nozzle, that is other than the outermost layer, and then the formed concentric polyphase droplets are fallen through a mist layer which consists of fine particles which comprises a curing agent for curing the substances for forming the capsule shell.

⑬ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
昭59—11859

⑨ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 J 3/07

識別記号

庁内整理番号  
8214—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)1月21日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ ミニカプセル化方法

⑮ 特 願 昭57—121069

⑯ 出 願 昭57(1982)7月12日

⑰ 発 明 者 松本史朗  
上福岡市駒林667—2

⑱ 発 明 者 本山示  
東京都新宿区高田馬場2—14—  
2フロイント産業株式会社内

⑲ 発 明 者 武井成通

東京都新宿区高田馬場2—14—  
2フロイント産業株式会社内

⑳ 出 願 人 松本史朗

上福岡市駒林667—2

㉑ 出 願 人 フロイント産業株式会社  
東京都新宿区高田馬場2—14—  
2

㉒ 代 理 人 弁理士 堀正雄

明 細 書

1. 発明の名称 ミニカプセル化方法

2. 特許請求の範囲

振動する同心多重ノズルの最外層にはカプセル皮膜の形成材を含む液をそれ以外の層にはカプセルの内相を成す物質を含む液をそれぞれ流下せしめ同心多相液滴を形成し、次いでこの液滴を該皮膜形成材の硬化剤を含む微粒子よりなるミスト層を落下せしめることと特徴とするミニカプセル化方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はきわめて高能率のミニカプセル化方法、特に皮膜のうすいミニカプセル化方法にかかわる。

本発明において「ミニカプセル」とは直径3ミリメートル以下の大きさのカプセルを言う。又本明細書におけるミストとは、霧、もやなどと同じ種類の不均一系であつて、一般には空中に液体又は固体の微粒子の浮遊する系を意味する。

ミニカプセル化は、本発明人の一人が医薬製剤上きわめて有用であることを発明し、その内容は特開昭57—70815及び特開昭57—42616に開示されている。その有用性の要点はあぶら類に水に難溶性の薬剤を溶解又は分散せしめ径3mm以下のミニカプセルにしてなる製剤は当該難溶性の薬剤の吸収を良好とし、そのバイオアベイラビリティを著しく高める効果があることにある。

従来のミニカプセル化の方法としては、特公昭51—8875、特公昭51—8876、特公昭53—1067及び特公昭53—39193などが提案されている。これらの従来法によつて得られるカプセルは一般に皮膜の占める割合（以下この割合を皮膜率という）が少なくとも10重量%と高く、当然の結果として該カプセルに内包される有効成分の占める割合（この割合を有効成分率という）は多くとも90重量%ときわめて低い点が経済的に不利であつた。

本発明人等はこの点を改善すべく研究を重ね

て、本発明を成すに至つた。以下にその要点を説明する。皮膜の厚いかつ比較的大型のカプセルにあつては、すでに広く工業的に実施されているように、水、グリセリンなどを含んだゼラチンをシート状とし、次いでこのシートに内包されるべき物質を包み込みながら圧着するいわゆるゼラチンソフトカプセル化の方法があるが、小型のミニカプセル特に皮膜の薄いカプセル化を同様に実施しようとしても、機械的に制約があり皮膜をきわめて薄くしなければならないため、機械的強度に乏しく、この点からもこの方法の実施には耐えられない。従つて、先ず、最外相を低濃度の皮膜形成材を含む液で構成され、内相をカプセルに内包されるべき物質で構成される同心多相液滴を作り、次いで最外相から溶媒を除くことによつて、きわめて薄い皮膜に包まれたミニカプセルとする方法が考えられる。この方法を実施するに、液滴を前述の特公昭51-8875、特公昭51-8876、特公昭53-1067及び特公昭53-39193のように、他の液体中

に液滴を形成させその中を移動させる方法では、本発明の目的とする薄い皮膜のミニカプセルの場合の脱溶媒方法としては甚だ好ましくない。その理由は皮膜となるべき相が強度に乏しいため外側の液圧により容易に変形し、変形したまま皮膜を形成してしまふため、得られたカプセルの形状が真球とならずいびつになり商品価値に乏しい。これを避けるため皮膜が形成されるまでの間液滴を気体中で自然落下させれば変形は起らないが、皮膜形成から溶媒を蒸発によつて除き皮膜を形成させるに十分な時間気体中で自然落下させるには、非常に長い距離を落下させることが必要となり、装置が過大となつて経済的に不利な上、長時間落下させるため重力の加速度の影響が大きく、最後にカプセルを受け止める際これが変形し、或いは破壊されるので、本発明の目的は果せない。

本発明人らはこれらの点を改良すべく皮膜を化学的に凝固硬化させる硬化剤を含むきわめて微細な粒子よりなるミストの中を液滴を落下さ

せる方法を考案し本発明を完成するに至つた。すなわちこのように微細な粒子よりなるミストの層を通過するため、液滴は気体中で自然落下する場合と同様、殆ど変形することなく真球に近い形状を保ち、かつ短い落下距離で最外相皮膜が十分硬化するため、装置も過大とならず経済的にもすぐれているのである。

本発明の実施にあたり、先ず最外相に皮膜形成材を含む液相を持ち、内相にはカプセルに内包させるべき物質を持つ同心多相液滴を作ることが必要である。この目的に前述の特公昭51-8875、特公昭51-8876、特公昭53-1067及び特公昭53-39193に示される方法を採用することは前記の欠点及び生産能率の点に問題があり、本発明人の一の発明になる特開昭57-19032の方法に準じて行うのが最も生産能率が高く有利である。その要旨は、同心多重ノズルの内心ノズルには上記同心多相液滴の内相となる液体を、外心のノズルには前記同心多相液滴の外相となる液体を前記の同心多重ノズルに

振動を与えながら、その多重ノズルから各液を流出させる点にある。前記特開昭57-19032公報の方法は同公報第2頁右上欄12行目から同第3頁左上欄16行目迄に該公報の第1~3図も引用されて記載されている。

本発明に使用する皮膜剤としては、ゼラチン、アルギン酸ソーダ、セルロースのアルキル又はヒドロキシアルキル又はアルキル・ヒドロキシアルキル誘導体、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアルコール又はその誘導体など、中性、酸性もしくはアルカリ性のいずれかの領域で水に可溶な皮膜材が単独又は2種以上混合して使用できる。

本発明に使用する皮膜形成剤の硬化剤としては、塩化カルシウム、硫酸ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩やホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、グリオキサールなどのアルデヒド類から、皮膜形成剤の種類に応じて適当な

ものを選択し得る。これらの硬化剤は水溶液としてミスト状にするのが最も良く、硬度は硬化を速く行わせる目的で硬い方がよい。アルデヒド類を用いる場合、硬化反応を促進させるために酸性物質を添加することも適宜行い得る。

これらの硬化剤水溶液をミスト状にするためには、一般に公知の方法が用いられるが、圧縮空気を用いるいわゆるニューマチックスプレーガンはそれから発生する強い気流がカプセル化すべき液滴を皮膜硬化前に変形させることがあるので、超音波による装置等を使用するのがより好ましい。ミストの発生源は2ヶ以上あることを防げるものではない。

ミストの層の液滴の落下方向に添つての厚みは皮膜材が硬化するのに十分な時間、液滴が滞留するよう加減すればよい。これは皮膜材と硬化剤の組合せ、ミスト濃度、ミスト層の温度等により変化するが、通常液滴の滞留時間として0.1～0.5秒間あれば十分である。そのためのミスト層の厚みは、通常0.3～1mあればよい。

NSPM)の0.5重量%水溶液を、内側ノズルには、精製サフラワー油に20重量%の酢酸トコフェロールを溶解した油を、それぞれ7.0 ml/min, 3.5 ml/minで流下し、同時に該二重ノズルを振幅150マイクロメートル、振動数300ヘルツで振動させたところ、ストロボスコープによる観察で外径約1mmの粒径の揃った液滴が毎秒約300滴の割合で得られた。

別に40℃に加熱した塩化カルシウムの飽和水溶液を超音波を用いるミスト発生機を用いて約2 ml/minの割合で微細な粒子のミストとし、きわめて弱い空気流にただよわせてその中心部を液滴を落下せしめた。滞留時間は約0.2秒であつた。このミスト層を通過中に、液滴表面では、アルギン酸ソーダと塩化カルシウムのイオン交換反応が起り、水不溶性のアルギン酸カルシウムとなり硬化した。そのため、ミスト層の下で塩化カルシウムの飽和水溶液上に捕集したが、液滴の変形や破損はなく、略々球状に近いミニカプセルが得られた。

ミスト層を通過して皮膜剤の硬化した液滴すなわちミニカプセルは究極的にはミスト層の下で受器で捕集するが、この時も衝撃をやわらげるために固体よりも液体で捕集するのがよい。捕集したマイクロカプセルは一般公知の方法によつて洗浄、乾燥して製品とするが、これは本発明の範囲には入らない。

なお本発明において同心多重ノズルより落下する液滴の径は同心多重ノズルの径、各相のそれぞれの流速、同心多重ノズルに与える振動数及各相のそれぞれの物性によつて定められ最適条件は実験によつて定められる。振動数は200～数KHzの範囲、各層における液体の流速はそれぞれ0.5～5 m/secが目安となる。

次に本発明の実施例をあげる。

#### 実施例 1

出口が下方をむいた内径0.9mmのノズルの内側に内径0.5mm外径0.7mmのノズルを同心になるよう配した二重ノズルの外側ノズルに、アルギン酸ソーダ(鶴川化成製 グックアルギン

皮膜の厚さは約0.01mmで、皮膜率は1%有効成分率は99%ときわめて高かつた。

#### 比較実験例

実施例1と同様にして液滴を作り、ミスト層を脱して直接塩化カルシウムの飽和水溶液にて捕集したところ、実施例1と同じ位置(ノズルの先端から約1.5m下)では、殆どの液滴が水面上で破損し内包されるべき油が流出してカプセルとならなかつた。また飽和塩化カルシウム水溶液の位置を液滴の生成するノズルの直ぐ下に保つてみたが、液滴は変形し、かつ十分塩化カルシウムによる硬化反応が終らぬうちに新しい液滴が次々に落下してくるので、互いに固着しあい塊状となつた。これを避けようとして塩化カルシウム水溶液に流れを与えると、固着は防止できたが、液圧によりいちぢるしく変形したミニカプセルしか得られなかつた。

#### 実施例 2

実施例1におけるアルギン酸ソーダ水溶液の代りに、カルボキシメチルエチルセルロースナ

トリウムの0.5重量%水溶液を用いて実験を行い、実施例1と同様の、但しカルボキシメチルエチルセルロースカルシウムで被覆されたミニカプセルが得られた。

皮膜率2%,有効成分率98%であつた。

実施例3.

実施例1のアルギン酸ソーダ水溶液の代りにポリビニルアルコール(日本合成化学製 GL 05)の0.5重量%水溶液を用い塩化カルシウム水溶液の代りに炭酸によつてpHを3に調節した30重量%ホルマリンを用い、受器には飽和硫酸ソーダ水溶液を用いて、同様に実験したところ、実施例1と同様に球に近いミニカプセルが得られた。

皮膜率3%,有効成分率97%であつた。

代理人 井理士 堀 正 雄